

KREBSFAMILIEN:

Zwei eigene Beobachtungen und Literaturübersicht

von

URSULA WEISKOPF, geb. Weber

aus

Bayreuth

1983 № 110



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0071

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. R. A. Pfeiffer

KREBSFAMILIEN:

Zwei eigene Beobachtungen und Literaturübersicht

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

URSULA WEISKOPF, geb. Weber

aus

Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H.-D. Rott

Korreferent: Prof. Dr. R.A. Pfeiffer

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort	
1. Einleitung	1
2. Eigene Beobachtungen	3
2.1. Familie B.	3
2.2. Familie E.	7
3. Literaturbefunde:	11
3.1. Auswahlkriterien	11
3.2. Erfaßte Familien	12
3.3. Beschriebene Tumorsyndrome	19
3.3.1. Einteilung:	19
3.3.1.1. Erbliche Syndrome mit Colonicarcinomen	20
3.3.1.2. Erbliche Syndrome mit Brustkrebs	21
3.3.1.3. Sonstige	23
3.3.2. Genetik	24
3.3.3. Tumormarker und andere Laborparameter	28
3.3.3.1. Zytogenetik	28
3.3.3.2. Immunologie	29
3.3.3.3. Biochemie	32
3.3.3.4. Virologie	32
3.3.3.5. Blutgruppen	34
4. Diskussion	35
5. Zusammenfassung	39
6. Tabellarischer Anhang	41
7. Literatur	59
Danksagung	
Lebenslauf	

VORWORT

Im Jahre 1979 wurden im Rahmen der genetischen Beratung zwei Familien erfaßt, bei denen gehäuft verschiedene Malignome auftraten. Die Familienbefunde ließen an eine genetische Verursachung mit autosomal dominantem Erbgang denken. Bei keinem der Fälle lag eine der bekannten genetischen Präcancerosen (Polyposen, Phakomatosen, Chromosomenbruchsyndrome etc.) vor. Diese Beobachtungen waren Anlaß, die zugängliche Literatur auf Krebsfamilien durchzusehen und die dabei ermittelten Sippen unter klinisch-diagnostischen und genetischen Gesichtspunkten zu betrachten.

1. EINLEITUNG

Die erste Kasuistik über eine Krebsfamilie findet sich 1866 bei BROCA (10), die erste Beschreibung eines autosomal dominanten Erbganges 1931 bei WARTHIN (63).

Der Terminus "cancer family" wurde 1913 von WARTHIN eingeführt (61). Er bezeichnete damit Familien mit einer Häufung unterschiedlicher Malignome auf vermuteter genetischer Basis. Entgegen dem ursprünglichen Verständnis wurde dieser Ausdruck in der Folgezeit speziell auf WARTHIN's Familie "G" (63) und ähnliche Sippen mit derselben Tumorkonstellation (Colon- und Uteruscarcinome) angewandt. SCHINZ (1948, (58)) definiert als "Krebsfamilie" eine solche, bei der mindestens drei Personen ein Malignom aufweisen, sei es in einer Geschwisterschaft oder unter den Familienmitgliedern über zwei oder drei Generationen. Dabei bleibt die Ätiologie völlig unberücksichtigt.

Die Kriterien für eine Krebsfamilie sind also nicht einheitlich. Es können sowohl erbliche, wie auch nicht erbliche Faktoren ursächlich sein. Und selbst bei erblich bedingtem Krebs gibt es wiederum eine Vielfalt unterschiedlicher klinisch-genetischer Entitäten. So fallen unter die Rubrik "Familial Cancer and Cancer Families":

1. Familiäre Tumorrhäufungen auf dem Boden von Präcancerosen (Polyposissyndrome,

- Hamartome, Phakomatosen, Genodermatosen, Chromosomenbruchs syndrome, Immunopathien)
2. Krebsfamilien mit "organspezifischem" Malignomrisiko (Mamma-, Magen-, Colon-carcinom etc.)
 3. "Multiple Cancer Syndromes" bzw. Familien mit Krebs in mehreren Organen. Das Tumorspektrum zeigt oft ein bestimmtes Muster, welches zur Definition mehrerer familiärer Krebs syndrome geführt hat.

Die in dieser Arbeit abgehandelten Krebsfamilien verstehen sich im letztgenannten Sinn, nämlich:

1. Krebs in mehreren Organen
2. keine zugrundeliegenden Präcancerosen.

2. EIGENE BEOBACHTUNGEN

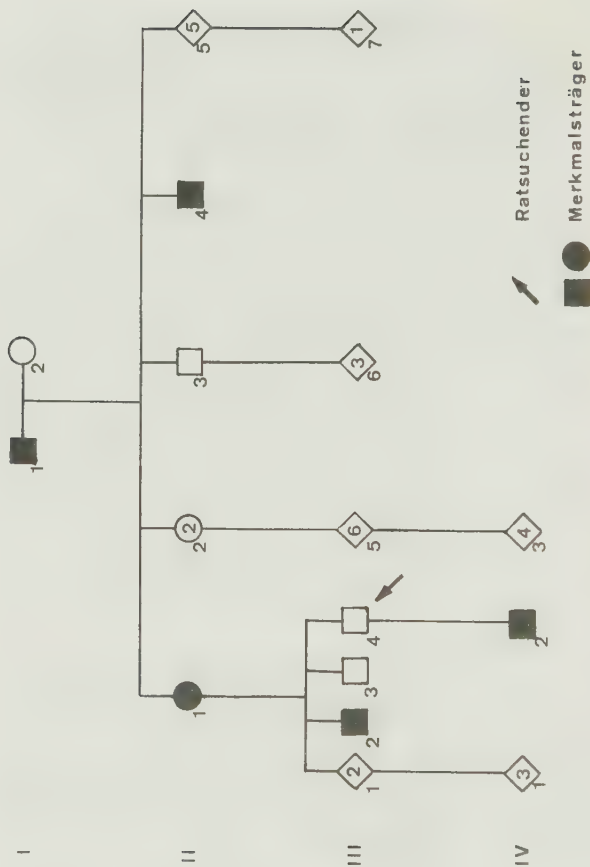
An das Vorliegen derartiger familiärer Krebs-syndrome war bei den beiden zur genetischen Beratung überwiesenen Familien gedacht worden. Ihre Stammbäume und klinischen Befunde sollen im Folgenden dargestellt werden:

2.1. Familie B. (vgl. Stammbaum Abb. 1)

Ratsuchender war III,4, der Vater eines Kindes mit einem inoperablen Desmoidtumor. Zur Familie wurden die folgenden Angaben gemacht:

- I,1 : verstarb angeblich an einem Harnblasen-carcinom; das Sterbealter ist nicht bekannt.
- II,1 : E.B., geb. 29.4.1929; erkrankte mit 40 Jahren an einer akuten Myeloblasten-leukämie. Trotz zytostatischer Therapie mit Vincristin, Daunoblastin und Cortison Exitus letalis innerhalb von zwei Wochen.
Laborbefunde: Blutbild: Hämoglobin 39%, Erythrozyten 2,16 Mio, Leukozyten 284 000 (keine Segmentkernigen, 98 % Myeloblasten, 2 % Lymphozyten), Thrombozyten 24 000 - 28 000 (trotz täglicher Gabe von Thrombozytenkonzentraten)
Sternalpunktat: Kaum Vorstufen der roten Reihe, überwiegend unreife Zellen.
- II,4 : F.W., geb. 18.10.1911; im Alter von 56 Jahren wurde bei ihm ein papilläres Harnblasencarcinom diagnostiziert.

Abb.1 Stammbaum der Familie B.



Mit 62 Jahren erfolgte eine Ureterenverpflanzung, mit 63 Jahren wurden Metastasen im 3. LWK festgestellt. Der Patient verstarb nach plötzlicher Verschlechterung im Herzversagen.

III,2 : J.B., geb. 24.10.1950; die ersten Krankheitssymptome begannen mit 20 Jahren und bestanden aus einer Abduzensparese und Hirndruckzeichen (Somnolenz, Kopfschmerzen, Bradycardie, leichter Meningismus). Es waren eine angedeutete Stauungspapille und mittels Echoenzephalogramm ein Hydrocephalus internus nachzuweisen. Ein Carotisangiogramm konnte wegen intravasaler Gerinnung nicht durchgeführt werden. Massenhaft große polymorphkernige Zellen im Sternalpunktat ließen ursprünglich an eine retikuläre Systemerkrankung (z.B. Retikulosarkom) denken. Im weiteren Krankheitsverlauf trat ein Diabetes insipidus auf, vermutlich durch Zerstörung der ADH-produzierenden Zellen am Boden des III. Ventrikels. Trotz zytostatischer Behandlung, anfänglich mit Vincristin und Prednisolon, später mit Urbason, Endoxan und Velbe, kam es nach drei Monaten zu cerebralen Krampfanfällen, erneuten Hirndruckzeichen und durch Beteiligung des Hirnstammes

schließlich zum Atemstillstand. Die Obduktion ergab die Riesenzellvariante eines Medulloblastoms. Es fanden sich weißliche Beläge auf der Ober- und Unterfläche des Kleinhirns, auf der Unterfläche beider Stirnlappen sowie der medialen Schläfenlappenanteile und membranöse Beläge auf dem Ependym.

- IV,2 : M.B., geb. 16.11.1977; das Kind wurde direkt nach der Entbindung wegen eines großen Weichteiltumors im Bereich der linken Gesichtshälfte auf die Kinderchirurgie verlegt. Bei der Operation zeigte sich ein massiver Tumor, der breitbasig am Periost festsaß und mit Ausläufern bis in die Cutis reichte. Der größte Teil des Tumors wurde reseziert. Betroffene Hautanteile wurden aus kosmetischen Gründen belassen. Histologisch erwies sich die Geschwulst als eine kongenitale Fibromatose mit deutlicher Infiltration von Hautanhangsgebilden und Skelettmuskulatur. Dies entspricht einer aggressiven Fibromatose (Desmoid) und ist durch invasives Wachstum und Rezidivneigung gekennzeichnet. Eine Zweitoperation im darauffolgenden Jahr mußte wegen eines Narkosezwischenfalles und Kreislaufkollaps abgebrochen werden. Der entstandene Cerebralschaden mit anschließender 16-tägiger Bewußtlosigkeit macht sich heute noch in stark veränderter Motorik bemerkbar. Der Versuch einer Strahlentherapie führte zu Schlucklähmungen.

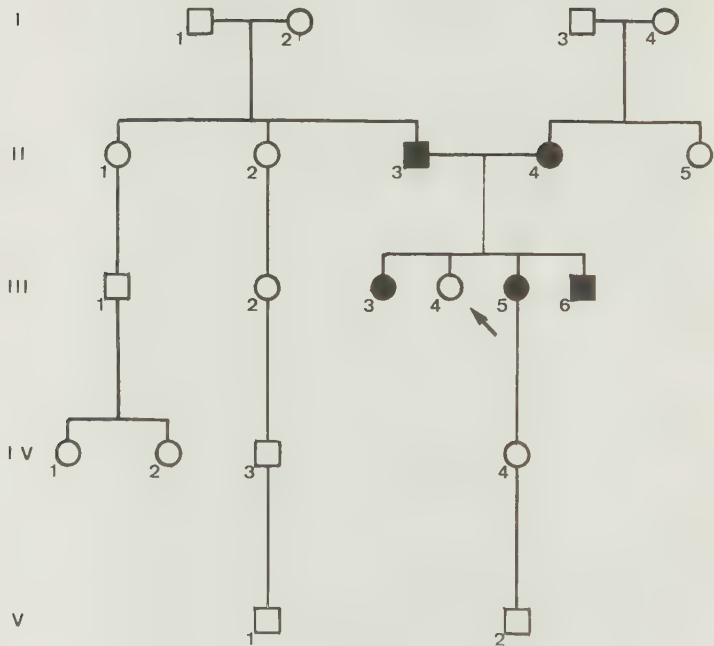
2.2. Familie E. (vgl. Stammbaum Abb. 2)

Ausgangsprobandin war eine 71jährige Patientin (III,4). Sie war 1979 mit der Bitte um humangenetische Stellungnahme wegen familiärer Adenocarcinome des Colons überwiesen worden. Im Alter von 67 Jahren waren bei ihr drei adenomatöse Polypen aus dem Rektum bzw. Colon entfernt worden. Bei der routinemäßigen Nachkontrolle 1979 war wieder ein gleichartiger Colonpolyp entdeckt worden.

Zur Familie waren folgende Informationen erhältlich:

- II,3 (Vater der Patientin): F.W., geb.
 6.6.1884; verstarb im Alter von 64 Jahren an einem Lebercarcinom.
- II,4 (Mutter): B.W., geb. 21.5.1889; hatte einen Anus praeter, starb mit 72 Jahren an den Folgen ihres Darmkrebses.
- III,3 (Schwester): F.V., geb. Okt. 1907; soll im Alter von 62 Jahren ebenfalls an einem Carcinom verstorben sein.
- III,5 (Schwester): A.L., geb. 12.12.1909; mit 49 Jahren wurde ein Rectumcarcinom in 10 cm Höhe diagnostiziert, das fast die ganze Zirkumferenz einnahm. Es wurde eine abdominosacrale Rectumamputation mit Anlegung eines Anus praeter durchgeführt. Histologisch handelte es sich um ein Adenocarcinom mit Metastasen in einem Lymphknoten. Mit 53 Jahren stellte man ein Tumorrezidiv fest. Die histologische Untersuchung einer Probeexcision ergab wiederum ein Adenocarcinom. Außerdem war eine neurogene Blasenstörung aufgetreten, vermutlich durch

Abb.2 Stammbaum der Fam. E



Ratsuchende



Merkmalsträger

Metastasen im Bereich des Beckens. Die Therapie bestand aus vaginalen Radiumeinlagen. Mit 54 Jahren kam es zu einer hochfieberhaften Harnstauungsniere. Eine Ureterkatheterisierung scheiterte an einem unüberwindlichen Widerstand, deshalb wurde eine Harnleiterfistel angelegt. Nachdem es auch hierbei zu Komplikationen gekommen war, entschloß man sich zu einer sekundären Nephrektomie links. Während des nächsten halben Jahres war eine laufende Gewichtsabnahme und Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu verzeichnen. Die Patientin verstarb mit 55 Jahren. Im Finalstadium waren Metastasen in Lunge, Becken und Wirbelkörpern vorhanden.

III,6 (Bruder): F.W., geb. 15.10.1920; mit 58 Jahren entwickelte sich nach einer 1 1/2jährigen Anamnese mit Kreuzschmerzen ein progredientes Querschnittssyndrom. Miktio und Stuhlgang waren nicht beeinträchtigt. Das Myelogramm mit Duraliopaque zeigte eine extradurale Raumforderung in Höhe BWK XI. Die Röntgenaufnahme des Thorax ließ einen Tumorkernschatten im rechten Hilus und einen interlobären Pleuraerguß rechts erkennen. Bei einer Laminektomie des BWK X und XI wurde die Metastase eines papillären Adenocarcinoms gefunden; der Primärtumor war unbekannt. Vermutet wurde aufgrund der Thoraxaufnahme ein

Bronchialcarcinom. Der Patient verstarb 5 Monate später. Eine Obduktion fand nicht statt.

Zusammenfassung:

In den beiden Familien war die Rate an Malignomen ungewöhnlich hoch. Während bei Familie B. die Palette an Neubildungen außer Carcinomen auch eine Leukose und einen Hirntumor umfaßte, scheint sich bei Familie E. die Malignisierung auf Carcinome und hierbei im wesentlichen auf den Darmbereich zu beschränken. Eine Polypose als Präcancerose war jedoch nicht vorhanden.

3. LITERATURBEFUNDE

Um zu klären, ob und gegebenenfalls in welchem Ausmaß bereits ähnliche Familien publiziert sind, und ob die Tumorkonstellation bei den beiden eigenen Familienbeobachtungen möglicherweise typisch für ein genetisch bedingtes familiäres Krebsyndrom ist, wurde an Hand des Index Medicus von 1879-1979 die verfügbare Literatur über Krebsfamilien gesichtet.

3.1. Auswahlkriterien

Folgende Bedingungen mußten erfüllt sein, um eine Krebsfamilie in das für unsere Fragestellung geeignete Kollektiv aufzunehmen:

1. innerhalb einer Familie Malignome in mehreren unterschiedlichen Organen
2. keine zugrundeliegenden Präcancerosen
3. Krebserkrankungen über mindestens drei Generationen in direkter Folge, d. h. ohne übersprungene Generation(en).

(Durch diese Kriterium sollte die Annahme einer erblichen Bedingtheit erhöht werden.)

Es ist selbstverständlich, daß bei dieser Auswahlmethode auch nicht genetisch bedingte Malignome mit registriert werden. Umgekehrt werden Familien ausgeklammert, bei denen z. B. nach zwei Generationen die Familienlinie ausgestorben war oder bei denen eine Generation vom Erbleiden verschont blieb. (Konsequenz: Es wird sich insgesamt das Bild einer zu hohen Penetranz ergeben.)

3.2. Erfaßte Familien

Insgesamt entsprachen 124 Familien den oben genannten Kriterien. Einzelheiten über Anzahl der Familienmitglieder, der Erkrankten, der betroffenen Generationen und der Tumorlokalisationen sind im tabellarischen Anhang zusammengestellt. Eine Übersicht über die in diesen Familien beobachteten Tumorarten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1

Zusammenstellung über das Vorkommen und die Lokalisation der verschiedenen Tumorarten bei 124 Sippen mit familiärem Krebs.

Tumorart bzw. Lokalisation ¹	Familie Nr. (vgl. Anhang)	Anzahl d. betroffenen Fam.
Anus	79	1
Appendix	122	1
Carcinoid (Colon)	14	1
Cervix	9, 12, 13, 15, 16, 19, 27, 47, 51, 53, 56, 66, 75, 91, 93, 99, 104, 105	18
Colorectal	1-25, 28, 34, 35, 37, 39, 42, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 73, 75, 76, 77, 81, 83, 84, 85, 91, 92, 93, 97, 99, 100, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 120, 121, 123, 124, 125	77

Fortsetzung Tabelle 1

Desmoid	3	1
Duodenum	2,3,7	3
Gallenwege	3,98	2
Gehirn u. Nerven- system:		27
Astrozytom	13,26,29,30,98	
Glioblastom	3,36,37	
Gliom	12,31,36,37,38,106	
Medulloblastom	26,29	
Neurinom	26,29	
Neuroblastom	93,101	
Spongioblastoma multif.	28	
nicht klassifiziert	1,9,11,20,21,23,27,34, 35,90,95,125	
Harnblase	11,13,15,26,37,46,49, 50,57,58,59,78,96,99, 101,112,121	17
Haut:		39
Basaliom	3,6,11,12,13,19,26,31, 41,45,66,98,106	
"Gesicht"	13,40,61,106	
"Lippe"	7,13,14,53,83,87	
Malignes Melanom	12,13,54,55,56,57,97, 123	
"Nase"	61,124	
Plattenepithel-Ca.	11,13,28,31	
"Wange"	13	
nicht klassifiziert	8,21,33,46,51,52,89, 94,96,105,107	
Herz	75	1
Hoden		3
Seminom	11	
nicht klassifiziert	51,79	
Hypophyse	11	1
Jejunum	2,19	2

Fortsetzung Tabelle 1

Knochen:		14
"Finger"	44	
Histiozytom	98	
Maxilla	66	
Osteosarkom	3,26,27,28,35,37,58 (Femur), 59 (Femur)	
Tibia	45	
nicht klassifiziert	78,95,98	
Larynx	5,13,31,37,40,55,57 65,66,77,107,122	12
Leber	11,21,26,49,59,63,65, 66,69,70,73,74,77,81, 87,88,89,102	18
Lunge:		33
Bronchial-Ca.	44	
Bronchial-Ca. (Adeno-Ca.)	5,26,66	
Retikulumzellsarkom	66	
nicht klassifiziert	1,11,13,14,21,23,27, 30,31,35,37,38,42,43, 48,51,52,53,55,57,59,64, 85,93,95,98,100,120, 124	
Magen	3,7,11,13,15,16,21,23, 24,25,26,36,38,41,46, 47,48,50,53,57,61,62, 63,65-69,71-78,82-90, 95,96,97,99,100,102, 104,105,109,110,113, 114,117,118,119,121, 123,124,125	64

Fortsetzung Tabelle 1

Maligne Lymphome und Myeloproliferat. Erkr.		36
Leukämie	11, 13, 17, 26, 27, 29, 31, 32, 35, 37, 39, 43, 66, 68, 93, 98, 110-115, 117, 118, 119, 120, 124, 125,	
Lymphosarkom	6, 9, 11, 19	
Malignes Lymphom	6, 9, 11, 19, 34, 37, 93, 100, 125	
Morbus Hodgkin	13, 16, 35, 43, 64, 66, 98	
Plasmozytom	11, 107	
Polyzythämia vera	26	
nicht klassifiziert	116	
Mamma	1, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 22, 23, 26, 27, 29-57, 59, 61, 62, 63, 64, 66-78, 81, 83, 84, 85, 86, 88-94, 96- 106, 111, 115, 117, 121-125	89
Milz	70, 125	2
Nabel	80	1
Nebenniere		5
NNR-Ca.	13, 27, 35, 37	
Adeno-Ca.	28	
Niere	8, 13, 54, 59, 62, 89, 100, 101, 102, 123	10
Ösophagus	16, 21, 25, 65, 66, 74, 112, 116, 120	9
Ovar	1, 3, 7, 9, 11, 13, 17, 20, 21, 26, 27, 39-53, 59, 61 62, 67, 70, 73, 79, 80, 85, 98, 102, 103, 104, 109	40
Pankreas	7, 11, 13, 15, 23, 31, 32, 35, 37, 38, 43, 47, 50, 51, 54, 56, 65, 66, 97, 99, 100, 106, 107, 124	24
Pharynx	55, 59, 122	3

Fortsetzung Tabelle 1

Prostata	11, 13, 26, 27, 31, 35, 37, 97, 103	10
Retinoblastom	58-60	3
Sarkome		29
angioendotheliale	30, 38	
Fibrosarkome	3, 27, 35	
Leiomyosarkome	26, 27, 31, 35, 37	
Liposarkome	27	
Osteosarkome	3, 26-28, 35, 37, 58, 59	
Rhabdomyosarkome	30-32, 36, 38	
Spindelzellsarkome	5, 33	
undifferenzierte S.	32, 33	
Weichteilsarkome	33, 37, 94, 95	
Zystosarcoma phylloid. ²⁶ (Mamma)		
nicht klassifiziert	11, 13, 29, 34, 42, 44, 45, 51, 56, 60, 65, 123	
Schilddrüse	11, 32, 57, 95, 98	5
Sinus frontalis	81	1
Speicheldrüse	39	1
Tuba uterina	39	1
Ureter	11, 13, 23	3
Uterus ²	1-23, 42, 54, 57, 62, 63, 65, 66, 79, 82, 85, 86, 90, 91, 93, 96, 98, 99, 102, 104, 115, 117, 121	45
Vulva	15, 99, 105	3
Wilmstumor	20, 31, 98	3
Wirbelsäule	98	1
Zunge	32, 37, 65, 71, 103, 108	6

Anmerkungen:

¹ Tumorlokalisationen bzw. -typen:

- Die Diagnosen waren nicht in allen Fällen durch

- Arztbriefe, Sterbeurkunden oder Sektionsberichte verifizierbar, sondern stützten sich oft nur auf Angaben von Familienangehörigen.
- Eine genaue histologische Klassifizierung war ebenfalls meist nicht gegeben. Deshalb ist in diesen Fällen nur die Organangabe möglich.
 - Mit Ausnahme von Desmoid und Basaliom (semimaligne) handelt es sich um maligne Tumoren.

²Uterus:

Das Corpus-Carcinom sollte wegen seiner andersartigen Ätiologie streng vom Cervixcarcinom unterschieden werden. Unglücklicherweise wird diese klare histologische Trennung in der Literatur oft nicht gemacht und nur über Uteruscarcinome berichtet.

Die Zusammenstellung der Tabelle 1 macht deutlich, daß praktisch alle bekannten Tumoren vertreten sind, auch solche, die als typische Vertreter exogener Verursachung anzusehen sind, wie Magen- und Bronchialkrebs. (Die Tatsache, daß diese Tumortypen in den selektierten Familien ebenfalls angetroffen werden, schließt natürlich eine exogene Verursachung nicht aus.) Es fällt jedoch auf, daß die Häufigkeit des familiären Befalls für die verschiedenen Tumorarten eine andere ist als die Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung. Während Magen- und Bronchialkrebs dort an erster Stelle stehen, sind diese Tumoren familiär seltener. Auch bei den geschlechtsspezifisch weiblichen Tumoren gibt es Differenzen: In der Normalbevölkerung herrschen Genitalcarcinome vor, bei familiärem Auftreten rangieren sie hinter dem Mammacarcinom.

3.3. Beschriebene Tumorsyndrome¹

Die 124 Familien lassen eine breite Streuung des Tumorspektrums erkennen. Daraus kann aber nicht eine allgemeine Krebsdiathese abgeleitet werden. Laut KNUDSON (23) und STERN (60) verfügt der krebsdisponierende Faktor immer über eine gewisse Gewebsspezifität. In einigen Fällen kann diese umfassend für mehrere Hauptkrebslokalisationen und damit typisch für einzelne Krebs syndrome sein.

3.3.1. Einteilung:

Die folgenden Tumorkombinationen innerhalb einer Familie gelten als eigene erbliche Varianten:

- I. Erbliche Syndrome mit Colon-Carcinomen
 - 1. Familiäre Adenocarcinomatose
 - 2. Familiärer Krebs des Colons und des Magens
- II. Erbliche Syndrome mit Brustkrebs
 - 1. SBLA-Syndrom
 - 2. Brustkrebs mit Carcinomen des Gastro-intestinaltraktes
 - 3. Brustkrebs mit Ovarialkrebs
- III. Sonstige
 - 1. Malignes Melanom mit verschiedenen anderen Neoplasmen
 - 2. Retinoblastom mit anderen Tumoren

¹ Der Syndrombegriff wie er hier gebraucht wird, weicht von demjenigen der Dysmorphologie ab. In Übereinstimmung mit der gesichteten Literatur soll hierunter eine familiäre Anlage verstanden werden, bei der ein oder mehrere Familienmitglieder an verschiedenen Tumorarten erkrankten.

3.3.1.1. Erbliche Syndrome mit Colon-Carcinomen

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE

Gleichbedeutend mit diesem Ausdruck (4) ist "Cancer Family Syndrome". Die Tumorkombination aus Colon- und Corpus-Carcinomen liegt bei den Familien 1-25 vor. Sie wurde zum ersten Mal bei WARTHIN's Familie "G" 1913, 1925, 1936 (61, 62, 19) beschrieben. Dem neuesten Stand der Familiendaten entsprechend wurde diese Sippe 1967 von LYNCH et al. zusammen mit fünf weiteren derartigen Familien aufgegriffen (32).

Ähnliche Publikationen, wie die von SAVAGE (56), HEINZELMANN (20), BIELER & HEIM (7), KARTAGENER & WYLER (21), ließen es ihm gerechtfertigt erscheinen, das gemeinsame Vorkommen von Colon- und Corpus-Carcinomen in einer Familie als Syndrom zu bezeichnen.

Es ist durch folgende Merkmale charakterisiert (46):

1. gehäuftes Auftreten von Adenocarcinomen aller möglichen Lokalisationen, hauptsächlich jedoch Colon- und Corpus-Carcinome
2. erhöhte Rate an primär multiplen Carcinomen (ca. 20 Prozent aller Krebspatienten einer Familie erkrankten an mehreren Tumoren)
3. früheres Manifestationsalter verglichen mit dem gleichen histologischen Malignomtyp in der Normalbevölkerung.
4. Vertikale Transmission der Krebsdiathese; sie soll in Einklang zu bringen sein mit autosomal dominanter Vererbung.

FAMILIÄRER KREBS DES COLONS UND DES MAGENS

Als Synonym wird benutzt "Hereditary gastro-colonic cancer" (ANDERSON (5)).

Die Familien 23, 24, 25 sind diesem Typ zuzuordnen.

3.3.1.2. Erbliche Syndrome mit Brustkrebs

Weitaus der größte Teil des Materials hierzu stammt aus Studien über zusätzlich auftretende Malignome in sogenannten Brustkrebsfamilien (47). Das sind Familien, in denen bei der Probandin und mindestens zwei Verwandten ersten Grades Brustkrebs bekannt ist. Eine "Familie mit Brustkrebs und assoziierten Malignomen" wird definiert als eine Familie, in der außer den drei Brustkrebspatientinnen mindestens zwei Verwandte ersten oder zweiten Grades andere Malignome aufweisen. Die starke Heterogenität der beobachteten Assoziationen legt nahe, daß bei den einzelnen Brustkrebsfamilien unterschiedliche Krebsgenotypen zugrundeliegen.

Folgende Varianten können voneinander abgegrenzt werden:

DAS SBLA-SYNDROM

Bei diesem Akronym steht

S für Sarkom

B für Brust- und Hirn (brain) tumor,

L für Leukämie, Larynxcarcinom und Lungenkrebs und

A für Nebennierenrindencarcinom (adrenal cortex).

Die Familien 26 - 38 zählen zu diesem Typ.

Ausgehend von den Familienanamnesen bei 418 Kindern mit Rhabdomyosarkomen stießen LI & FRAUMENI (28) auf fünf Familien, in denen weitere Kinder nicht nur an Weichteilsarkomen erkrankt waren, sondern auch an Hirntumoren, Malignomen der Nebennierenrinde und Osteosarkomen. Bei Verwandten waren in relativ jungem Alter Mammacarcinome und andere Tumoren (akute Leukämie, Lungen-, Pankreas-, Hautkrebs und ebenfalls NNR-Malignome und Hirntumoren) aufgetreten. Die Autoren meinten, daß ihre Befunde ein neues familiäres Krebsyndrom darstellten.

BOTTOMLEY et al. (9) publizierten kurz darauf eine gleichstrukturierte Familie.

LYNCH et al. (36) untersuchten 34 Brustkrebsfamilien. Bei elf dieser 34 Familien hatten einzelne Mitglieder Weichteilsarkome, Leukämie, Hirntumoren oder Kombinationen aus diesen. Mit einer einzigen Ausnahme waren jedoch nicht alle Tumorarten gleichzeitig in einer Familie vertreten.

Erst weitere Familienstudien (35, 42) zeigten eine relativ komplette Manifestation und darüberhinaus auch Nebennierenrindentumoren und Larynxcarcinome (50). LYNCH et al. glaubten, daß diese zum Spektrum des erblichen Krebsyndroms dazugezählt werden sollten. Für die Colon- und Corpuscarcinome in diesen Familien sehen sie keine genetischen Ursachen, da diese Tumortypen auch relativ häufig in der Normalbevölkerung zu finden sind (36). Bei männlichen Familienangehörigen besteht ein Risiko für alle erwähnten Malignomtypen außer Mammacarcinom (36).

Auffallend ist die hohe Rate an Malignomen im Kindesalter, deren Entstehungsmechanismus LYNCH und GUIRGIS (54) auf die Pränatalzeit datieren. Die üblicherweise in Zusammenhang mit Embryonaltumoren auftretenden Mißbildungen sind anscheinend im Rahmen dieses Syndroms nicht vorhanden.

BRUSTKREBS MIT CARCINOMEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Derartige familiäre Tumorrhäufungen wurden von LYNCH und Mitarbeitern veröffentlicht (35, 38).

Neben den Mammatumoren wurden Carcinome von Colon und Magen, Pankreas, Gallenblase, Leber und Ösophagus beschrieben.

Die Familie 54 ist diesem Typ zuzuordnen.

BRUSTKREBS MIT OVARIALKREBS

Diese Kombination ist gelegentlich mit Uteruscarcinomen vergesellschaftet. Hormonale Zusammenhänge werden vermutet (35, 47, 49).

Zu diesem Typ gehören die Familien 39-53.

3.3.1.3. Sonstige

MALIGNES MELANOM MIT VERSCHIEDENEN ANDEREN NEOPLASMEN

Die familiäre Form des cutanen malignen Melanoms (CMM) tritt nach Schätzung von ANDERSON et al. (3) bei etwa drei Prozent der Patienten mit CMM auf. Bisher wurden nur bei einer begrenzten Anzahl von Melanomfamilien auch andere Tumorarten berücksichtigt. Bei einem Kollektiv von fünf Familien vermuteten LYNCH et al. (43) eine familiäre Assoziation zwischen MM, Malignomen des Gastrointestinaltrakts, der Brust, des lymphoproliferativen Systems und Sarkomen, wobei genetisch heterogene Untergruppen zu bestehen scheinen. So z. B. die Verknüpfung von CMM mit Mamma-Carcinom oder CMM im Rahmen des Cancer Family Syndroms.

Die Familien Nr. 55 und 56 fallen in diese Sparte; eine Zuordnung zu etwaigen Untergruppen ist nicht durchführbar.

RETINOBLASTOM MIT ANDEREN TUMOREN

Nach AHERNE et al. (2) und KNUDSON (22) sind mindestens 30 Prozent aller Retinoblastomfälle erblich, nach BÜCHNER & GRUNDMANN (11) und FELBERG et al. (15) dagegen nur sechs Prozent. Fast 60 Prozent aller Genträger sind bilateral oder multifokal befallen. Die 5-Jahresüberlebensrate von über 80 Prozent hebt die Bedeutung genetischer Beratung als primäre Präventivmaßnahme hervor. Es ist bekannt, daß das Retinoblastomgen pleiotrop ist und neben anderen Tumoren auch osteogene Sarkome hervorrufen kann (57). Möglicherweise ist die Kombination von Retinoblastom mit Osteosarkomen nur Teilaspekt eines komplexeren familiären Krebsyndroms: 3 Familien wurden beschrieben, bei denen Retinoblastom, Osteosarkom und Malignome des Urogenitaltraktes (v. a. Harnblasencarcinome) auftraten (1, 12, 59).

Solange nicht mehr derartige Fälle analysiert werden können, ist es allerdings unmöglich, eine Aussage darüber zu machen, ob diese Verbindung irgendeine genetische Ursache hat.

Die Familien 57-59 lassen sich hier einordnen.

3.3.2. Genetik der einzelnen Syndrome

Eine Zusammenfassung der bisher vorliegenden Ergebnisse gibt der folgende Abschnitt:

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE:

Erbgang:

Autosomal dominant (52), polygene und zytoplasmatische Vererbung sind jedoch nicht mit Sicherheit auszuschließen (33). Letztere kommt vor allem bei Familie "N" in Frage, deren Stammbaumanalyse keinerlei Hinweise auf einen einfachen Mendelschen Erbgang bietet (40).

Penetranz:

LYNCH et al. errechneten für Familie "G" eine Penetranz des autosomal dominanten Gens von 73 Prozent (39). Das heißt 36 Prozent der Kinder bzw. 36 Prozent der Geschwister eines Krebspatienten sind krebbsgefährdet und jeweils 14 Prozent der Kinder und Geschwister sind Genträger ohne zu erkranken. Gleichzeitig bedeutet das auch, daß 22 Prozent der gesunden Eltern den Erbfaktor tragen und an ihre Kinder weitergeben können.

Erkrankungsalter:

Krebs tritt um 1-2 Dekaden früher auf als in der Normalbevölkerung (23), und zwar bei Colon-Carcinomen mit ungefähr 40 Jahren, bei Corpus-Carcinomen mit ca. 45 Jahren.

FAMILIÄRER KREBS DES COLONS UND DES MAGENS

Erbgang, Penetranz:

Der Erbgang ist offensichtlich autosomal dominant bei unvollständiger Penetranz (5).

Erkrankungsalter:

Gefährdet ist die Altersgruppe von 35 bis 40 Jahren (5).

SBLA-SYNDROM

Erbgang:

Vermutet wird ein autosomal dominantes Gen mit starker Pleiotropie (13,28). Zur Diskussion steht außerdem ein Umweltfaktor, eventuell ein onkogenes Virus, da in einer Familie beide Eltern und beide Großeltern der Ausgangsprobandin befallen waren (42).

BRUSTKREBS MIT OVARIALKREBS

Erbgang:

Der Erbgang ist autosomal dominant mit Geschlechtsbegrenzung (48), und nicht wie zuerst angenommen X-gebunden (49).

Gewöhnlich haben nur weibliche Verwandte ein erhöhtes Krebsrisiko. Man sollte sich aber auch dessen bewußt sein, daß sowohl Männer als auch Frauen als mögliche Genüberträger in Betracht zu ziehen sind.

Erkrankungsalter:

Die Schwankungsbreite ist groß, Manifestationsalter zwischen 25 und 85 Jahren werden angegeben. Das durchschnittliche Alter beträgt für Brustkrebs 50,1 Jahre, für Ovarialkrebs 52,4 Jahre und für beide Krebsarten 50,6 +/- 12,7 Jahre. Diese Zahlenwerte sollen im Vergleich mit Bevölkerungsstatistiken um 10 bis 15 Jahre nach unten abweichen (49).

BRUSTKREBS MIT CARCINOMEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Erbgang:

Das Erbkleiden folgt einem autosomal dominanten

Erbgang (37).

Erkrankungsalter:

Für Mammacarcinom wurde ein Mittelwert von 54,5 Jahren errechnet, mit Extremwerten von 32 und 84 Jahren, analog dazu für Malignome des Gastrointestinaltrakts 62,2 Jahre mit Grenzwerten von 37 und 87 Jahren (38).

MALIGNES MELANOM MIT VERSCHIEDENEN
ANDEREN NEOPLASMEN

Erbgang, Penetranz:

Autosomal dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz, wobei möglicherweise mehr als ein Gen wirksam ist (34, 43).

Erkrankungsalter:

Den Eigenschaften erblichen Krebses entsprechend muß man bereits bei jüngeren Personen mit Neoplasmen rechnen (34).

RETINOBLASTOM MIT ANDEREN TUMOREN

Erbgang:

Zugrunde liegt ein pleiotropes autosomaldominantes Gen (57).

Penetranz:

Laut SCHIMKE (57) beträgt sie maximal 90 Prozent.

Erkrankungsalter:

Erblich bedingte Retinoblastomfälle manifestieren sich ein bis drei Jahre eher als nicht erbliche Fälle (23, 64).

3.3.3. Tumormarker und andere Laborparameter

3.3.3.1 Zytogenetik:

Zu folgenden Syndromen liegen Literaturangaben vor:

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE

LYNCH et al. führten zytogenetische Untersuchungen bei Familie "N" durch, genaue Details sind leider nicht angegeben (46).

Bei drei Personen (zwei Krebskranken und einer potentiellen Krebsskandidatin) trat eine Zelllinie auf, die durch einen vergrößerten Satelliten an einem der D-Chromosomen charakterisiert war.

Die Ätiologie und mögliche pathogenetische Bedeutung eines solchen Mosaiks ist unklar.

Chromosomenuntersuchungen an Lymphozyten, Fibroblasten und Hypophysenpräparaten bei einer Merkmalsträgerin der Familie M von LYNCH et al. (46) ergaben keine Auffälligkeiten.

LAW und Mitarbeiter untersuchten insgesamt zwanzig gesunde und krebserkrankte Mitglieder einer betroffenen Familie (26). Zwei dieser Probanden wiesen in zwei Prozent bzw. vier Prozent ihrer Metaphasen größere Aberrationen auf. Zwei andere Personen hatten in zwei Prozent der Zellen ein kleines Philadelphiaartiges G-Chromosom, zwei weitere in zwei Prozent ein submetazentrisches Markerchromosom. Die übrigen Befunde waren unauffällig.

SBLA-SYNDROM

BOTTOMLEY et al. (9) fanden bei einigen von insgesamt 27 Familienmitgliedern (darunter 2 Krebspatienten) erhöhte Raten aneuploider Zellen, jedoch keine Strukturaberrationen.

LI & FRAUMENI (30), die Untersuchungen von nicht erkrankten Mitgliedern aus belasteten Familien erwähnen, konnten keine zytogenetischen Besonderheiten feststellen.

RETINOBLASTOM MIT ANDEREN TUMOREN

Bei einem Teil der Patienten mit Retinoblastom und angeborenen Mißbildungen wurde zentromernah eine interstitielle Deletion am langen Arm des Chromosoms Nr. 13 gefunden.

Retinoblastomfälle ohne angeborene Mißbildungen weisen im allgemeinen normale Karyotypen auf (24). So enthüllten auch Chromosomenanalysen bei einer der von uns erfaßten Familien, nämlich Familie Nr. 58 keine Deletionen, Chromosomenbrüche oder Inversionen (12).

3.3.3.2. Immunologie:

Mit dem Wissen um ein erhöhtes Malignomrisiko bei Patienten mit Immundefekten hat sich bei Krebsfamilien das Interesse auch auf das Studium immunologischer Funktionen gerichtet.

Folgende Befunde liegen vor:

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE

Immunglobuline:

Normalbefund bei zwanzig untersuchten Mitgliedern einer Familie (Gesunde und Krebskranke) (26).

Zellvermittelte Immunreaktionen:

Bei einigen der oben erwähnten zwanzig Personen wurde eine gestörte T-Zellfunktion gefunden. Sie wird von den Autoren als möglicherweise genetisch bedingt angesehen und könnte ursächlich mit der Tumordisposition verknüpft sein (26).

HLA:

Hintergrund für diese Forschungen stellen Zusammenhänge zwischen Histokompatibilitätslocus, Immunreaktionen und der Empfänglichkeit gegenüber einer onkogenen Virusinfektion auf infra-humaner Stufe dar. LYNCH untersuchte dieses System bei der Familie "N" und fand bei den Merkmalsträgern vermehrt die Haplotypen 2-12 und 2-15. Aufgrund dieser Beziehung ließ sich für die 2-12-Träger ein relatives Risiko von 6,3 errechnen (45). Allerdings ist hier ein Zufall nicht ausgeschlossen, da dieser Haplotyp in der Bevölkerung vorherrschte und durch einen homozygoten Vorfahren in die Familie gebracht worden sein könnte. Bei anderen Familienstudien fand sich dieser Zusammenhang nicht. Sollte sich dennoch eine Beziehung zwischen Krebsdisposition und HLA-System bestätigen, so ist möglicherweise bei anderen Familien das krebsdisponierende Gen an andere HLA-Haplotypen gebunden (45).

CEA (RIA nach HANSEN):

Quantitative Messungen mit 2,5 ng/ml als oberem Normwert (8, 44) haben keinen Aussagewert, da die Korrelation mit dem Alter und der Dauer des Rauchens übergangen wird. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ergeben sich folgende Befunde (17, 18):

1. steigende Plasmaspiegel mit höherem Verwandtschaftsgrad zu Krebspatienten;
2. angeheiratete Mitglieder haben Werte, die denen ihrer Ehepartner aus der direkten Familienlinie entsprechen (Erklärung: übertragbarer Faktor,

z. B. gemeinsamer Umweltfaktor, der bei der Onkogenese zusammenwirkt mit dem Grad genetischer Disposition);

3. CEA-Werte als Maßstab für das durchschnittliche Krebsrisiko sollten bei jedem einzelnen Patienten vorsichtig beurteilt werden. Neben exogenen Störgrößen, wie beispielsweise durch Rauchen, können eine Vielzahl endogener Faktoren (chronisch pulmonale Erkrankungen, chronische Entzündungen) die Plasma-CEA-Spiegel beeinflussen.

SBLA-SYNDROM

LI & FRAUMENI (30) führten immunologische Untersuchungen bei gesunden Personen aus zwei Familien mit dem SBLA-Syndrom durch, ohne jedoch irgendwelche Auffälligkeiten zu finden. (Nähere Angaben wurden nicht gemacht).

MALIGNES MELANOM MIT VERSCHIEDENEN ANDEREN NEOPLASMEN

Tumorantigene:

Kürzlich wurden durch indirekte Immunfluoreszenz bei Krebspatienten über 41 Jahren S_1 - und S_2 -Antikörper gefunden, die mutmaßlich das Vorhandensein von menschlichem Sarkomantigen widerspiegeln (43). Und zwar zeigten sich S_1 -Antikörper bei 96 Prozent der Sarkom-Patienten, bei 90 Prozent der Patienten mit Malignem Melanom, bei 83 Prozent der Patientinnen mit Mammacarcinom und bei 31-87 Prozent der Patienten mit lymphoproliferativen Malignomen. S_2 -Antikörper wurden bei ähnlichen Neoplasmen (einschließlich Carcinomen im Gastrointestinaltrakt und der Ovarien)

dargestellt, allerdings in geringerer Häufigkeit. Maligne Melanome zeigen also anscheinend gemeinsame Antigene mit soliden Tumoren. Daraus folgt, daß in Melanomfamilien ähnliche Tumoren mit übereinstimmenden oder verwandten Oberflächenantigenen und auch primär multiple Malignome auftreten können.

RETINOBLASTOM MIT ANDEREN TUMOREN

CEA:

Bei Patienten mit sporadischem Retinoblastom und deren gesunden Verwandten wurden Untersuchungen zur Höhe des carcinoembryonalen Antigens (CEA) durchgeführt (15). Dabei fanden sich auch bei gesunden Familienmitgliedern erhöhte Werte. Diese Befunde sind bisher von anderen Gruppen weder widerlegt noch bestätigt. Ob sich daraus klinische Konsequenzen ergeben werden, bleibt abzuwarten.

3.3.3.3. Biochemie

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE

Alpha-Fetoprotein und HCG:

Bei zwanzig untersuchten Mitgliedern einer Familie (Krebskranke und Gesunde) lagen die Werte im Normbereich (26).

3.3.3.4. Virologie

Es wäre denkbar, daß ein ubiquitäres onkogenes Virus zusammenwirkt mit einem Erbfaktor. Das Muster an Malignomen bei CFS ähnelt dem bei Mäusen nach Polyoma-Virus-Infektion: Krebs in mehreren Organen, primär multiple Carcinome,

Abhängigkeit von Wirtsfaktoren. Falls sich diese Hypothese bestätigen würde, wäre eventuell die Entwicklung eines Impfstoffes von entscheidender Bedeutung. Virologische Untersuchungen wurden daher bei mehreren Familien mit unterschiedlichen genetischen Belastungen durchgeführt:

FAMILIÄRE ADENOCARCINOMATOSE

SV-40-Virus:

LYNCH et al. prüften die Transformationsrate durch SV-40-Virus in Fibroblastenkulturen bei Familie "G" (44). Ausgewählt wurden 6 Merkmals-träger, 13 Verwandte ersten Grades und 10 Verwandte 2. Grades. Die höchsten Werte fanden sich bei den Krebskranken, abfallende bei den Verwandten, alle jedoch lagen über den Kontrollwerten von 88 gesunden Personen. Es ist zu erwähnen, daß sich eine vermehrte SV-40-Transformation auch bei anderen Krankheitsbildern wie Fanconi-Anämie, Mongolismus und Turner Syndrom findet. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit einer (möglicherweise genetisch bedingten) Immunschwäche.

SBLA-SYNDROM

Zelleinschlüsse, mehrkernige Riesenzellen:

Lichtmikroskopische Untersuchungen von 16 Tumörpräparaten aus einer Familie mit dem SBLA-Syndrom zeigten bei 10 Gewebeschnitten auffällige histopathologische Befunde:

mehrkernige Riesenzellen und zelluläre Einschlüsse (intranukleäre Einschlüsse von invagiertem Zytoplasma, azidophile intrazytoplasmatische Kügelchen und intravakuoläre Körper

innerhalb der Nukleoli). Diese morphologischen Veränderungen, zusammen mit dem Muster und der Verteilung von Krebsfällen in der Familie könnten eine Virusinfektion in Interaktion mit einem Genfaktor widerspiegeln. Elektronenmikroskopisch konnten jedoch bisher keine Hinweise auf eine virale Genese gefunden werden (50).

SONSTIGE FAMILIEN

Epstein-Barr-Virus:

LEVINE et al. untersuchten ein Kollektiv aus mehreren unterschiedlichen Krebsfamilien (27). Es zeigten sich erhöhte Antikörperspiegel gegen das Viruscapsid und gegen das "early antigen".

Es war jedoch nicht möglich, zu entscheiden, ob die Titer Folge einer stärkeren Exposition gegenüber dem Virus oder einer genetisch kontrollierten Immunreaktion auf ein ubiquitäres Virus sind.

3.3.3.5. Blutgruppen

Für die genetische Betreuung wäre es von großer Bedeutung, wenn sich eine Koppelung des pathologischen Gens mit einer Blutgruppe oder einem Serumfaktor nachweisen lassen würde. Trotz dieser praktischen Relevanz wurde in dem vorliegenden Material nicht über systematische Koppelungsuntersuchungen berichtet.

4. DISKUSSION

Für die vorliegende Literaturstudie wurden diejenigen publizierten Familien ausgewählt, bei denen Malignome verschiedenster Art in mindestens drei Generationen aufgetreten waren, ohne daß eine bekannte Präcancerose vorgelegen hatte. Ziel der Untersuchung war es, vermutete dominante Erbgänge und typische Tumorkonstellationen zu erfassen. Darüberhinaus interessierten eventuelle zytogenetische, biochemische oder serologische Marker sowie Koppelungsbefunde, die die genetische Betreuung belasteter Familien wesentlich erleichtern würde.

Was das Tumorspektrum anbetrifft, so sind zur Zeit einige charakteristische, durch mehrere Familienbeobachtungen belegte, offensichtlich dominante Anlagen bekannt, die als eigene Krankheitsbilder abgegrenzt werden. Beispiele sind die familiäre Adenocarcinomatose und das SBLA-Syndrom. Es fanden sich jedoch in allen Familien, bei denen eine Zuordnung zu derartigen Syndromen erfolgte, außerdem auch Tumoren in anderen Geweben, die nicht syndromspezifisch waren. Ob es sich hier um einen Zufall handelte oder ob die Gewebsspezifität der malignisierenden Anlage geringer ist als zunächst erwartet, ist im Einzelfall nicht zu entscheiden.

Man wird jedoch davon ausgehen müssen, daß in belasteten Familien auch diejenigen Mitglieder als Merkmalsträger wahrscheinlich sind, die an einem atypischen Malignom erkranken, insbesondere

dann, wenn das Manifestationsalter früh ist und die Tumoren polytop auftreten.

Falls sich die in der Literatur häufig erwähnte Gewebsspezifität auf weitere Organe ausdehnen lassen würde, die vielleicht nur seltener befallen werden, so müßte sich das im erfaßten Gesamtkollektiv dadurch niederschlagen, daß bestimmte Lokalisationen bzw. histologische Typen überzufällig häufig gemeinsam in einer Familie auftreten. Das kann man anhand statistischer Berechnungen für abhängige und unabhängige Variablen überprüfen. Es wurde folgendermaßen vorgegangen: Von den 10 Tumoren, die am häufigsten Teil des Tumorspektrums waren, wurden alle möglichen Zweierkombinationen innerhalb einer Familie und die Anzahl der davon betroffenen Familien zusammengestellt. Für jede Kombinationsmöglichkeit wurde die erwartete Anzahl an Familien errechnet, unter der Annahme, daß beide Variablen voneinander unabhängig sind. Besteht zwischen Krebs verschiedener Organe ein Zusammenhang, so muß die beobachtete Anzahl der Familien mit der jeweiligen Tumorkombination wesentlich über dem Erwartungswert für unabhängige Variablen liegen. (Ein Signifikanzniveau läßt sich aufgrund der Art der Materialgewinnung nicht erstellen.) Das Ergebnis dieser Berechnung ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Eine auffällige Diskrepanz zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten ergibt sich dabei lediglich für die Kombination von Hirntumoren und Sarkomen. Bei allen anderen Kombinationen entsprechen sich die Werte in etwa. Ein ätiologischer Zusammenhang ist zwar damit nicht aus-

Tabelle 2

Zweierkombinationen an Tumoren innerhalb einer Familie
a/b:

a = beobachtete Zahl an Familien mit der jeweiligen Zweierkombination
b = Erwartungswert unter der Annahme, daß verschiedene Krebslokalisationen unabhängig voneinander auftreten

	Mamma	Colorectal	Magen	Uterus	Ovar	Haut	M. Lymph. Myelopro.	Lunge	Sarkome	Gehirn/NS
Mamma	--	49/55	49/46	28/32	33/28	29/28	24/26	29/23	23/21	20/19
Colorectal		--	39/39	35/28	25/25	22/24	27/22	20/20	13/18	15/17
Magen			--	23/33	20/20	20/20	15/18	14/17	9/15	11/14
Uterus				--	16/14	15/14	12/13	13/12	6/10	12/10
Ovar					--	15/12	9/12	16/11	10/9	10/9
Haut						--	10/11	14/10	12/9	10/8
M. Lymph./Myeloprol.							--	15/10	10/8	13/8
Lunge								--	15/8	15/7
Sarkome									--	15/3
Gehirn/NS										

geschlossen, aber in keiner Weise bewiesen. Ob die Verknüpfung von Hirntumoren und Sarkomen eine biologische Basis hat oder lediglich durch die Materialgewinnung über eine Literatursichtung mit bevorzugter Publikation interessierender Familien zustande kam, ist offen.

Untersuchungen auf eventuelle Marker verliefen bisher im wesentlichen negativ: Zwar wurden bei einzelnen Familien auffällige Befunde erhoben, so z. B. CEA-Erhöhungen (18), vermehrte Aneuploidieraten und strukturelle Aberrationen im Mosaik bei der familiären Adenocarcinomatose, die Befunde sind jedoch unspezifisch und wurden auch bei gesunden Verwandten beobachtet. Koppelungsuntersuchungen liegen nicht vor. Die Assoziation des Haplotyps 2-12 im HLA-System mit der familiären Adenocarcinomatose (45) ist sowohl schwach wie auch unzureichend abgesichert, so daß sie für praktische Belange nicht brauchbar ist. Die bisweilen beim Retinoblastom nachweisbare interstitielle Deletion am langen Arm des Chromosoms 13 ist außerhalb eines damit verbundenen Mißbildungssyndroms nicht beobachtet worden. So kann bei Krebsfamilien in unserem Sinn die nosologische Zuordnung lediglich anhand der klinischen Befunde allein erfolgen.

In Anbetracht der Häufigkeit carcinomatöser Erkrankungen und des teilweise breit gestreuten Tumorspektrums in betroffenen Familien wird die genetische Zuordnung kleinerer Sippen problematisch bleiben. Ebenso unbefriedigend sind die Möglichkeiten hinsichtlich Prävention, solange eine sichere Erfassung der noch gesunden Merkmalsträger nicht möglich ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird über zwei Familien berichtet, bei denen auffällig häufig Krebserkrankungen aufgetreten waren und bei denen der Verdacht auf eine genetische Verursachung mit einem monogenen, autosomal dominantem Erbgang besteht. Bei der ersten Familie waren fünf Merkmalsträger aus vier Generationen an verschiedenen Malignomen (Harnblasenkarzinom, Retikulosarkom, Leukämie, Desmoidtumor) erkrankt. Bei der zweiten Familie waren bei einem Elternpaar ein Leber- bzw. Darmkrebs aufgetreten, drei von vier Kindern erkrankten später an verschiedenen Carcinomen.
2. Bei Durchsicht der Literatur von 1879 bis 1979 anhand des Index Medicus wurden 124 Familien gefunden, bei denen in mindestens drei Generationen in direkter Generationsfolge Malignome unterschiedlicher Organe aufgetreten waren, ohne daß eine bekannte Präcancerose zugrunde gelegen hätte. Entsprechend den Auswahlkriterien ist bei diesen Familien ein autosomal dominanter Erbgang wahrscheinlich, exogen verursachte Tumoren waren jedoch nicht auszuschließen.
3. Die erfaßten Familien lassen sich wie folgt klassifizieren:
 - I. Erbliche Syndrome mit Colonicarcinomen:
 - a) Familiäre Adenocarcinomatose
 - b) Familiärer Krebs des Colons und des Magens;
 - II. Erbliche Syndrome mit Brustkrebs:
 - a) SBLA-Syndrom
 - b) Brustkrebs mit Carcinomen des Intestinaltraktes
 - c) Brustkrebs mit Ovarialkrebs;

III. Sonstige:

a) Malignes Melanom und

b) Retinoblastom mit anderen malignen Tumoren.

4. Biochemische, zytogenetische, serologische oder immunologische Marker, die eine genetische Zuordnung innerhalb einzelner Familien gestatten und somit spezifische Risikogruppen abgrenzen ließen, sind in den erfaßten Familien nicht gefunden worden; dementsprechend kann sich die humangenetische Betreuung derartiger Familien lediglich auf die klinischen Befunde stützen.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Überblick über Tumorlokalisationen und sonstige Daten bei den 124 Krebsfamilien.

Erläuterungen:

Familie Nr.:

Quellenangaben im Anschluß an die Literaturstellen

Anzahl Familienmitglieder:

Gezählt wurde ab der Generation, in der erstmals Krebs aufgetreten war. Angeheiratete wurden nur in Generation I (Ehepaar) mitgerechnet, oder wenn sie ebenfalls über eine familiäre Krebsanamnese verfügten und ihr Stammbaum vollständig angegeben war.

Anzahl Krebskranke:

Differenzen zwischen Anzahl Krebskranker einer Familie und Gesamtzahl aufgeführter Tumoren beruhen auf folgenden Punkten:

1. Krebslokalisation nicht in allen Fällen bekannt
2. Patienten mit primär multiplen Malignomen sind unter den Lokalisationen mehrfach aufgeführt
3. Manche Tumoren wurden doppelt klassifiziert, z. B. findet sich Uterussarkom unter "Uterus" und "Sarkom"

Anzahl Generationen:

ab der Generation mit der ersten Krebserkrankung, einschließlich der letzten oft noch tumorfreien Generation(en)

Erkrankungsalter:

(Angabe in Jahren, außer m=Monate, W=Wochen)
Oft war statt des Manifestationsalters das Sterbealter angegeben. Diese Fälle wurden durch Unterstreichen der Altersangabe gekennzeichnet. Ein

durchschnittliches Erkrankungsalter wurde wegen der unvollständigen Daten nicht ermittelt.

Tabellarischer Überblick mit Daten und

Tumorlokalisationen

Familie Nr.	1	2	3
Anzahl Familienmitglieder	70	25	140
Anzahl Krebskranke	14	6	22
Männer	7	2	16
Frauen	7	4	6
Anzahl Generationen	5	4	5
Frühestes Erkrankungsalter/Familie	27	34	21
Spätestes Erkrankungsalter/Familie	76	43	61

Tumorlokalisationen:

Anus	--	--	--
Appendix	--	--	--
Carcinoid (Colon)	--	--	--
Cervix	--	--	--
Colorectal	8	2	13
Desmoid	--	--	1
Duodenum	--	1	1
Gallenwege	--	--	1
Gehirn und Nervensystem	1	--	1
Harnblase	--	--	--
Haut	--	--	1
Herz	--	--	--
Hoden	--	--	--
Hypophyse	--	--	--
Jejunum	--	1	--
Knochen	--	--	1
Larynx	--	--	--
Leber	--	--	--
Lunge	1	--	--
Lymphome, maligne und myeloproliferative- Erkrankungen	--	--	--
Magen	--	--	3
Mamma	1	--	--
Milz	--	--	--
Nabel	--	--	--
Nebenniere	--	--	--
Niere	--	--	--
Oesophagus	--	--	--
Ovar	1	--	1
Pankreas	--	--	--
Pharynx	--	--	--
Prostata	--	--	--
Retinoblastom	--	--	--
Sarkom	--	--	2
Schilddrüse	--	--	--
Sinus frontalis	--	--	--
Speicheldrüse	--	--	--
Tuba uterina	--	--	--
Ureter	--	--	--
Uterus	2	4	1
Vulva	--	--	--
Wilmstumor	--	--	--
Wirbelsäule	--	--	--
Zunge	--	--	--

[illegible]

23	24	25	26	27	28	29	30	31
42	56	27	61	378	15	9	7	34
17	10	13	24	37	6	6	6	17
9	6	8	14	12	3	5	4	8
8	4	5	10	15	3	1	2	9
4	4	4	4	6	3	3	4	5
22	30	30	28m.	1	1	2	1	1
75	90	59	66	62	40	56	40	66

[illegible]

32	33	34	35	36	37	38	39	40
9	8	31	58	15	84	22	25	31
7	8	11	21	9	27	9	8	12
1	4	4	7	5	15	6	1	1
6	4	7	14	4	12	3	7	11
3	4	4	5	4	4	4	3	3
1	2	3	3	3	3	5m.	5	25
68	80	57	<u>61</u>	48	66	<u>44</u>	54	70

--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	1	--	1	--	1	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	2	2	2	6	3	--	--
--	--	--	--	--	1	--	--	--
--	1	--	--	--	--	--	--	1
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
3	--	--	2	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	2	--	--	2
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	1	--	4	1	--	--
1	--	1	4	--	4	--	1	--
--	--	--	--	1	--	1	--	--
3	3	4	6	5	4	1	3	5
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	1	--	2	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	--	--	--	--	2	--	5
--	--	--	--	--	1	1	--	--
--	--	--	1	--	1	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
2	3	1	4	1	5	3	--	--
1	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	1	--
--	--	--	--	--	--	--	1	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	--	--	--	1	--	--	--

59	60	61	62	63	64	65	66	67
15	29	28	39	36	294	82	12	94
7	15	6	16	7	18	13	6	9
6	4	3	1	3	11	3	4	4
1	11	3	15	4	7	10	2	5
3	4	3	5	4	6	6	3	5
--	32	9	<u>35</u>	--	--	3	21	--
--	66	51	<u>64</u>	--	--	<u>74</u>	52	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	2	--	--
--	6	1	--	1	1	2	3	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	2	--	--	--	--	1	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	1	--	--
--	--	--	--	--	1	2	--	--
--	--	--	4	--	3	1	--	--
--	--	--	--	1	--	2	--	--
--	--	--	--	4	--	10	--	6
--	4	1	1	--	13	3	2	1
--	1	1	10	1	--	4	2	2
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	1	1	--	--
--	1	1	--	--	--	--	1	--
--	--	--	--	--	1	1	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
6	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	--	--	--	1	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	1	--	1	2	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	1	--	--	--

68	69	70	71	72	73	74	75	76
21	10	9	16	24	12	18	14	20
5	4	5	3	7	5	5	5	7
3	0	1	1	2	2	2	3	3
2	4	4	2	5	3	3	2	4
4	3	3	3	4	3	4	3	4
38	43	51	35	52	46	60	41	50
<u>73</u>	78	79	52	79	78	71	70	84

--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	1	--	--
--	--	--	--	1	--	2	1	1
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	1	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	1	--	--	1	1	--	--	1
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	2	1	2	1	1	3	3
3	2	2	2	3	2	1	1	1
--	1	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	1	--	--	--
--	1	--	--	1	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	--	--	--	--	--	--

104	105	106	107	108	109	110	111	112
47	25	13	26	50	19	16	21	17
8	9	10	3	11	8	5	5	4
3	4	6	2	7	3	2	4	4
5	5	4	1	4	5	3	1	0
3	5	3	4	5	3	4	3	4
25	67	--	62	28	42	55	66	52
<u>75</u>	<u>90</u>	--	70	<u>58</u>	<u>71</u>	<u>76</u>	<u>83</u>	<u>79</u>
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	--	--	--	--	--	--	--
2	--	4	2	7	5	2	1	2
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	1	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	1	--
1	3	3	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	1	--	--	1	1	1	1
1	--	--	--	1	2	--	--	1
2	4	--	--	--	--	2	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	1	--
--	1	1	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	--	--	--	--	--	--
--	--	--	1	--	--	--	--	--

7. LITERATUR

- 1 - AHERNE, G.:
Retinoblastoma Associated with other
Primary Malignant Tumors.
Trans. ophtalm. Soc. U. K. 94 (1974) 938-944
- 2 - AHERNE, G., D. F. ROBERTS:
Retinoblastoma - A Clinical Survey and its
Genetic Implications.
Clinical Genetics 8 (1975) 275-290
- 3 - ANDERSON, D. E., J. L. SMITH, C. M. McBRIDE:
Hereditary Aspects of Malignant Melanoma.
JAMA 200 (1967) 741-746
- 4 - ANDERSON, D. E.:
Genetic Varieties of Neoplasia - Hereditary
Adenocarcinomatosis.
In: Genetic Concepts and Neoplasia -
A Collection of Papers Presented at the
Twenty-Third Annual Symposium on Fundamental
Cancer Research, 1969
Published for the University of Texas
M. D. Anderson Hospital and Tumor
Institute at Houston, Houston, Texas
The Williams & Wilkins Company,
Baltimore 1970
- 5 - ANDERSON, D. E.:
Familial Cancer and Cancer Families.
Sem. Onc. 5 (1978) 11-16
- 6 - AURE, J. C., S. NILLSON:
Familial Disposition of Cancer of the
Gastrointestinal Tract.
Acta Chir. Scand. 129 (1965) 644-648

- 7 - BIELER, V., U. HEIM:
Doppelkarzinom bei Geschwistern -
Familiäre Häufung von Genital- und
Intestinalkarzinomen.
Schweiz. Med. Wschr. 15 (1965) 496-497
- 8 - BOLAND, C. R.:
Cancer Family Syndrome -
A Case Report and Literature Review.
Dig. Dis. 23 (Suppl. 1978) 25-27
- 9 - BOTTOMLEY, R. H., A. L. TRAINER, P. T. CONNIT:
Chromosome Studies in a "Cancer Family".
Cancer 28 (1971) 519-528
- 10 - BROCA, P.:
Traité des tumeurs -
Tome I: Des tumeurs en général.
Asselin, Paris 1866
- 11 - BÜCHNER, F., E. GRUNDMANN:
Lehrbuch der Speziellen Pathologie.
Urban & Schwarzenberg. München-Wien-
Baltimore 1979
- 12 - CHAN, H., C. B. PRATT:
A New Familial Cancer Syndrome?
A Spectrum of Malignant and Benign Tumors
including Retinoblastoma, Carcinoma of the
Bladder and other Genitourinary Tumors,
Thyroid Adenoma and a Probable Case of
Multifocal Osteosarcoma.
J. Natl. Cancer Inst. 58 (1977) 205-207

- 13 - EPSTEIN, L. I., D. BIXLER, J. E. BENNET:
An Incident of Familial Cancer -
Including 3 Cases of Osteogenic Sarcoma.
Cancer 25 (1970) 889-891
- 14 - FADHI, G. A., R. DOMINGUEZ:
ABO Blood Groups and Multiple Cancers.
JAMA 185 (1963) 757-759
- 15 - FELBERG, N. T., J. B. MICHELSON, J. A.
SHIELDS:
CEA Family Syndrome -
Abnormal Carcinoembryonic Antigen (CEA)
Levels in Asymptomatic Retinoblastoma
Family Members.
Cancer 37 (1976) 1397-1402
- 16 - FRAUMENI, J. F., G. W. GRUNDY,
E. T. CREAGAN et al.:
Six Families Prone to Ovarian Cancer.
Cancer 36 (1975) 364-369
- 17 - GUIRGIS, H. A., H. T. LYNCH, R. E. HARRIS
et al.:
Genetic and Communicable Effects on
Carcinoembryonic Antigen Expressivity in the
Cancer Family Syndrome.
Cancer Res. 38 (1978) 2523-2528
- 18 - GUIRGIS, H. A., H. T. LYNCH, R. E. HARRIS
et al.:
Carcinoembryonic Antigen (CEA) in the Cancer
Family Syndrome.
Cancer 42 (1978) 1574-1578

- 19 - HAUSER, I. J., C. V. WELLER:
A Further Report on the Cancer Family of
Warthin.
Am. J. Cancer 27 (1936) 434-449
- 20 - HEINZELMANN, F.:
Über eine Krebsfamilie -
Ein Beitrag zur Heredität des Colonkarzinoms.
Helv. Chir. Acta 3 (1964) 316-324
- 21 - KARTAGENER, M., J. WYLER:
Familiäre Häufung von Doppel malignomen.
Schw. Med. Wschr. 96 (1966) 218-219
- 22 - KNUDSON, A. G.:
Mutation and Cancer: Statistical Study of
Retinoblastoma.
Proc. Nat. Acad. Sci. 68 (1971) 820-823
- 23 - KNUDSON, A. G.:
Heredity and Cancer in Man.
Progr. Med. Genet. 9 (1973) 138
- 24 - KNUDSON, A. G.:
Genetics and the Etiology of Childhood
Cancer.
Pediat. Res. 10 (1976) 513-517
- 25 - KNUDSON, A. G.:
Genetics and Etiology of Human Cancer.
Adv. Hum. Gen. 8 (1977) 18-19
- 26 - LAW, I. P., A. C. HOLLINSHEAD et al.:
Familial Occurrence of Colon and Uterine
Carcinoma and of Lymphoproliferative
Malignancies.

II. Chromosomal and Immunologic Abnormalities.
Cancer 39 (1977) 1229-1236

- 27 - LEVINE, P. H., J. F. FRAUMENI, J. I. REISHEL
et al.:
Antibodies to Epstein-Barr Virus-Associated
Antigens in Relatives of Cancer Patients.
JNCI 52 (1974) 1037-1040
- 28 - LI, F. P., J. F. FRAUMENI:
Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer and
Other Neoplasms.
A Familial Syndrome?
Ann. Int. Med. 71 (1969) 747-752
- 29 - LI, F. P., J. F. FRAUMENI:
Rhabdomyosarcoma in Children: Epidemiologic
Study and Identification of a Familial Cancer
Syndrome.
JNCI 43 (1969) 1365-1373
- 30 - LI, F. P., J. F. FRAUMENI:
Familial Breast Cancer, Soft Tissue Sarcomas
and Other Neoplasms.
Ann. Int. Med. 83 (1975) 833-834
- 31 - LYNCH, H. T., M. W. SHAW, C. W. MAGNUSON et al.:
Hereditary Factors in Cancer.
Arch. Int. Med. 117 (1966) 206-212
- 32 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH:
Heredity and Adenocarcinoma of the Colon.
Gastroenterology 53 (1967) 517-527

- 33 - LYNCH, H. T., D. E. ANDERSON, A. J. KRUSH:
Heredity, Cancer and the Genetics Clinic.
Texas Med. 63 (1967) 57-61
- 34 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH:
Heredity and Malignant Melanoma:
Implications for Early Cancer Detection.
Canad. Med. Ass. J. 99 (1968) 17-21
- 35 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, H. M. LEMON et al.:
Tumor Variation in Families with Breast
Cancer.
JAMA 222 (1972) 1631-1635
- 36 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, W. L. HARLAN et al.:
Association of Soft Tissue Sarcoma, Leukemia
and Brain Tumors in Families Affected with
Breast Cancer.
Am. Surg. 39 (1973) 199-206
- 37 - LYNCH, H. T., H. GUIRGIS, M. SWARTZ et al.:
Genetics and Colon Cancer.
Arch. Surg. 106 (1973) 669-675
- 38 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, H. GUIRGIS:
Genetic Factors in Families with Combined
Gastrointestinal and Breast Cancer.
Am. J. Gastroenterol. 59 (1973) 31-40
- 39 - LYNCH, H. T., A. R. KAPLAN:
Cancer Concordance and the Hypothesis of
Autosomal Dominant Transmission of Cancer
Diathesis in a Remarkable Kindred.
Oncology 30 (1974) 210-216

- 40 - LYNCH, H. T.:
Familial Cancer Prevalence Spanning Eight
Years- Family N.
Arch. Int. Med. 134 (1974) 931-938
- 41 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, S. ALBERT et al.:
Familial Association of Carcinoma of the
Breast and Ovary.
Surg. Gyn. Obstet. 138 (1974) 717-724
- 42 - LYNCH, H. T., P. LYNCH, J. LYNCH:
Breast Cancer Genetics and Cancer Control.
Arch. Surg. 110 (1975) 1227-1229
- 43 - LYNCH, H. T., B. C. FRICHOT, P. LYNCH et al.:
Family Studies of Malignant Melanoma and
Associated Cancer.
Surg. Gyn. & Obstet. 141 (1975) 517-522
- 44 - LYNCH, H. T., R. J. THOMAS, H. A. GUIRGIS et al.:
Clues to Cancer Risk: Biologic Markers.
AFP 11 (1975) 153-158
- 45 - LYNCH, H. T., R. J. THOMAS, P. I. TERASAKI
et al.:
HL-A in Cancer Family "N".
Cancer 36 (1975) 1315-1320
- 46 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, R. J. THOMAS et al.:
Cancer Family Syndrome.
In: LYNCH, H. T.:
Cancer Genetics
Springfield III, Illinois, Charles C
Thomas 1976

- 47 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, F. BRODKEY
et al.:
Genetic Heterogenity and Familial Carcinoma
of the Breast.
Surg. Gyn. & Obstet. 142 (1976) 693-699
- 48 - LYNCH, H. T., C. H. ORGAN, R. E. HARRIS
et al.:
Familial Cancer: Implications for Surgical
Management of High-Risk Patients.
Surgery 83 (1978) 104-113
- 49 - LYNCH, H. T., R. E. HARRIS, H. A. GUIRGIS:
Familial Association of Breast/Ovarian
Carcinoma.
Cancer 41 (1978) 1543-1549
- 50 - LYNCH, H. T., G. M. MULCAHY, R. E. HARRIS
et al.:
Genetic and Pathologic Findings in a Kindred
with Hereditary Sarcoma, Breast Cancer,
Brain Tumors, Leukemia, Lung, Laryngeal and
Adrenal Cortical Carcinoma.
Cancer 41 (1978) 2055-2064
- 51 - LYNCH, P. M., H. T. LYNCH:
Genetic Counseling of High-Cancer-Risk
Patients:
Jurisprudential Considerations.
Sem. Onc. 5 (1978) 107-121
- 52 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, R. E. HARRIS:
Clinical, Genetic and Biostatistical Progress
in the Cancer Family Syndrome.
Front. gastroint. Res. 4 (1979) 142-150

- 53 - LYNCH, H. T., P. M. LYNCH:
Tumor Variation in the Cancer Family
Syndrome: Ovarian Cancer.
Am. J. Surg. 138 (1979) 439-442
- 54 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS:
Childhood Cancer and the SBLA Syndrome.
Medical Hypotheses 5 (1979) 15-22
- 55 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, R. E. HARRIS
et al.:
Familial Clustering of Plasma Carcinoembryonic
Antigen (CEA) in the Cancer Family Syndrome.
Cancer, zitiert nach LYNCH, H.T. et al.,
siehe Literaturstelle 52,(nicht erschienen)
- 56 - SAVAGE, D.:
A Family History of Uterine and Gastro-
intestinal Cancer.
Brit. Med. J. 2 (1956) 341-343
- 57 - SCHIMKE, R. N.:
Genetics and Cancer in Man.
Churchill Livingstone. Edinburgh, London
and New York 1978
- 58 - SCHINZ, H. R., U. COCCHI, J. NEUHAUS:
Die Vererbung des Krebses beim Menschen.
Arch. J. Klaus-Stift. Verb.-Forsch. 23
(1948) 1-232
- 59 - SMITH, J. C.:
Histology and Spontaneous Regression of
Retinoblastoma.
Trans. ophthalmol. Soc. U. K. 94 (1974)
953-967

- 60 - STERN, C.:
Principles of Human Genetics, 2. Aufl.
W. H. Freeman and Co., 1960
San Francisco
- 61 - WARTHIN, A. S.:
Heredity with Reference to Carcinoma.
Arch. Int. Med. 12 (1913) 546-555
- 62 - WARTHIN, A. S.:
The Further Study of a Cancer Family.
Cancer Res. 9 (1925) 279-286
- 63 - WARTHIN, A. S.:
Heredity of Carcinoma in Man.
Ann. Int. Med. 4 (1931) 681-696
- 64 - VOGEL, F.:
Genetics of Retinoblastoma.
Hum. Genet. 52 (1979) 1-54

Quellenangaben für die 124 erfaßten Familien

Familien

Nr.:

- 1 - BOLAND, C. R.:
Cancer Family Syndrome -
A Case Report and Literature Review.
Dig. Dis. 23 (Suppl. 1978) 25-27
- 2 - CHAMPAULT, G., J. LOYGUE:
Cancers multiples et familiaux.
La nouvelle Presse med. 5 (1976) 1486
- 3 - DUBOSSON, J.-D.:
Adenocarcinomatose héréditaire dans
quatre générations d'une famille
Valaisanne.
J. Génét. hum. 25 (1977) 233-278
- DUBOSSON, J.-D., D. KLEIN, J. PETTAVEL,
et al.:
Syndrome du cancer familial à transvers
4 générations.
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 875-881
- 4 - HEINZELMAN, F.:
Über eine Krebsfamilie -
Ein Beitrag zur Heredität des Colonkarzinoms.
Helv. Chir. Acta 3 (1964) 316-324
- 5 - KARTAGENER, M., J. WYLER:
Familiäre Häufung von Doppelmalignomen.
Schweiz. med. Wschr. 7 (1966) 218-219
- 6 - LAW, I.P., R. B. HERBERMAN, R. K. OLDHAM,
et al.:
Familial Occurrence of Colon and Uterine
Carcinoma and of Lymphoproliferative
Malignancies.
Clinical Description.
Cancer 39 (1977) 1224-1228

- 7 - LYNCH, H. T., M. W. SHAW, C. W. MAGNUSON, Fam.M
et al.:
Hereditary Factors in Cancer -
Study of Two Large Midwestern Kindreds.
Arch. Int. Med. 117 (1966) 206-212
- 8 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH: Fam. 3
Heredity and Adenocarcinoma of the
Colon.
Gastroenterology 53 (1967) 517-527
- LYNCH, H. T.: Fam. 4
Hereditary Factors in Carcinoma
125-142
In: RENTCHNICK, P.:
Recent Results in Cancer Research 12
Springer-Verlag Berlin Heidelberg
New York 1967
- LYNCH, H.T., A. J. KRUSH, R. J. THOMAS,
et al.: Fam. 0
Cancer Family Syndrome.
In: LYNCH, H. T.:
Cancer Genetics, 355-388
Charles C. Thomas
Springfield III, Illinois 1976
- 9 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, A. L. LARSEN:
Heredity and Multiple Primary Malignant
Neoplasms:
Six Cancer Families.
Am.J. Med. Sci. 254 (1967) 322-329
- siehe 8a ¹ Fam. 4
- siehe 8b Fam. 3
- siehe 8c Fam. P
- 10 - siehe 8a Fam. 6

Die Familie 9 wird auch in der 1. Literatur-
stelle der Familie 8 (LYNCH & KRUSH; 1967) referiert

- 11 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH:
Cancer Family "G" Revisited: 1895-1970
Cancer 27 (1971) 1505-1511
- 12 - LYNCH, H. T.:
The Cancer Family Syndrome and Cancer
Control.
Surg. Gyn. Obstet. 132 (1971) 247-648
- siehe 8c Fam. R
- 13 - LYNCH, H. T.:
Familial Cancer Prevalence Spanning
Eight Years -
Family N.
Arch. Int. Med. 134 (1974) 931-938
- siehe 8c Fam. N
- 14 - siehe 8c Fam. Q
- 15 - LYNCH, H.T., M.SWARTZ, J. LYNCH, A.J.
KRUSH:
A Family Study of Adenocarcinoma of the
Colon and Multiple Primary Cancer.
Surg. Gyn. Obstet. 134 (1972) 781-786
- siehe 8c Fam. S
- 16 - LYNCH, H. T., E. H. RANDALL, C. H. ORGAN,
et al.:
The Surgeon, Genetics and Cancer Control:
The Cancer Family Syndrome.
Ann. Surg. 185 (1977) 435-440
- 17 - LYNCH, H. T., W. A. BARDAWIL, R.E. HARRIS:
Multiple Primary Cancers and Prolonged
Survival:
Familial Colonic and Endometrial Cancers.
Dis. Col. Rect. 21 (1978) 165-168

- 18 - LYNCH, H. T., P. M. LYNCH, R. E. HARRIS:
Minimal Genetic Findings and Their Cancer
Control Implications -
A Family with the Cancer Family Syndrome.
JAMA 240 (1978) 535-538
- 19 - LYNCH, H. T., P. M. LYNCH:
The Cancer-Family Syndrome:
A Pragmatic Basis for Syndrome Identifi-
cation.
Dis. Col. Rect. 22 (1979) 106-110
- 20 - LYNCH, H. T., P. M. LYNCH:
Tumor Variation in the Cancer Family
Syndrome:
Ovarian Cancer.
Am. J. Surg. 138 (1979) 439-442
- 21 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, R. E. HARRIS,
et al.:
Clinical, Genetic and Biostatistical Pro-
gress in the Cancer Family Syndrome.
Front. Gastrointest. Res., 4 (1979)
142-150
- 22 - SMITH, W. G.: Fam. M
The Cancer-Family Syndrome and Familial
Clustering of Solitary Colorectal Carci-
noma:
Surgical and Theoretical Considerations.
Dis. Col. Rect. 19 (1976) 126-132
- 23 - WILLIAMS, C.:
Management of Malignancy in "Cancer
Families".
Lancet 1 (1978) 198-199

- 24 - AURE, J. C., S. NILSSON:
Familial Disposition of Cancer of the
Gastrointestinal Tract.
Acta Chir. Scand. 129 (1965) 644-648
- 25 - LOVETT, E.:
Familial Cancer of the Gastrointestinal
Tract.
Br. J. Surg. 63 (1976) 19-22
- 26 - BLATTNER, W. A., D. B. Mc GUIRE, J. J.
MULVIHILL, et al.:
Genealogy of Cancer in a Family.
JAMA 241 (1979) 259-261
- 27 - BOTTOMLEY, R. H., A. L. TRAINER, P. T.
CONDIT:
Chromosome Studies in a "Cancer Family"
Cancer 28 (1971) 519-529
- 28 - EPSTEIN, L. J., D. BIXLER, J. BENNETT:
An Incident of Familial Cancer -
Including 3 Cases of Osteogenic Sarcoma.
Cancer 25 (1970) 889-891
- 29 - FRAUMENI, J. F., Jr.: Fig. 3
Clinical Patterns of Familial Cancer,
S. 223-232
In:
MULVIHILL, J. J., R. W. MILLER, J. F.
FRAUMENI:
Genetics of Human Cancer.
Raven Press, New York 1977

- 30 - LI, F. P., J. F. FRAUMENI: Fam. D
Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer and
Other Neoplasms.
A Familial Cancer Syndrome?
Ann. Int. Med. 71 (1969) 747-752
- 31 - siehe 30 Fam. A
- idem:
Ann. Int. Med. 83 (1975) 833-834
- 32 - siehe 31 Fam. B
- 33 - siehe 31 Fam. C
- 34 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH, H. M.
LEMON et al.: Fig. 6
Tumor Variation in Families with
Breast Cancer.
JAMA 222 (1972) 1631-1635
- 35 - LYNCH, H. T.:
Association of Soft Tissue Sarcoma,
Leukemia, and Brain Tumors in Families
Affected with Breast Cancer.
Am. Surg. 39 (1973) 199-206
- 36 - LYNCH, H. T., J. LYNCH, P. LYNCH:
Breast Cancer Genetics and Cancer
Control-Tumor Association.
Arch. Surg. 110 (1975) 1227-1229
- 37 - LYNCH, H. T., G. M. MULCAHY, R. E. HARRIS
et al.: Fig. 1-A
Genetic and Pathologic Findings in a
Kindred with Hereditary Sarcoma, Breast
Cancer, Brain Tumors, Leukemia, Lung,
Laryngeal and Adrenal Cortical Carcinoma.
Cancer 41 (1978) 2055-2064

- 38 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS:
Childhood Cancer and the SBLA-Syndrome.
Med. Hypoth. 5 (1979) 15-22
- 39 - FRAUMENI, J. F., G. W. GRUNDY, E. T.
CREAGAN et al.: Fam. B
Six Families Prone to Ovarian Cancer,
Cancer 36 (1975) 364-369
- 40 - siehe 39 Fam. D
- 41 - siehe 39 Fam. E
- 42 - siehe 34 Fig. 4
- 43 - LYNCH, H. T., H. A. GUIRGIS, S. ALBERT,
et al.: Fam. B
Familial Association of Carcinoma of
the Breast and Ovary.
Surg. Gyn. Obstet. 138 (1974) 717-724
- 44 - LYNCH, H. T., H. GUIRGIS, J. LYNCH, Fig.
et al.: 20-13
Genetic Factors in Breast Cancer.
In: LYNCH, H. T.:
Cancer Genetics, 389-423
Springfield III: Thomas 1976
- 45 - siehe 44 Fig.
20-14
- 46 - LYNCH, H. T., R. E. HARRIS, H. A.
GUIRGIS, et al.: 5(B 021)
Familial Associaton of Breast/
Ovarian Carcinoma.
Cancer 41 (1978) 1543-1549

- 47 - siehe 46 6(B102)
- 48 - siehe 46 7(B119)
- 49 - siehe 46 8(B101)
- 50 - siehe 46 10(B110)
- 51 - siehe 46 11(B085)
- 52 - siehe 46 12(B026)
- 53 - LYNCH, H. T., P. M. LYNCH, W.A. ALBANO
et al.:
Hereditary Cancer:
Ascertainment and Management.
CA 29 (1979) 216-232
- 54 - siehe 44 Fig.
20-12
- siehe 42 Fig. 3
- LYNCH, H. T., H.GUIRGIS: Fig. 4
Genetic Factors in Families with Com-
bined Gastrointestinal and Breast
Cancer.
Am. J. Gastroenterology 59 (1973) 31-40
- 55 - LYNCH, H. T., A. J. KRUSH: Fig. 1
Heredity and Malignant Melanoma:
Implications for Early Cancer Detection.
Canad. Med. Ass. J. 99 (1968) 17-21
- LYNCH, H. T., A. J. KRUSH: Fig. 8
Cancer Genetics.
Southern Med. J. 64, Suppl. 1 (1971)
26-40

- 56 - LYNCH, H. T., B. C. FRICHOT, P. LYNCH,
et al.: Fam. 2
Family Studies of Malignant Melanoma
and Associated Cancer.
Surg. Gyn. Obstet. 141 (1975) 517-522
- 57 - AHERNE, G.:
Retinoblastoma Associated with other
Primary Malignant Tumors.
Transact. ophthalm. Soc. U. K. 94 (1974)
938-944
- 58 - CHAN, H., C. B. PRATT:
A New Familial Cancer Syndrome?
A Spectrum of Malignant and Benign Tumors
Including Retinoblastoma, Carcinoma of the
Bladder and other Genitourinary Tumors,
Thyroid Adenoma and a Probable Case of
Multifocal Osteosarcoma.
JNCI 58 (1977) 205-207
- 59 - WARTHIN, A. S. Fig. 8
Heredity of Carcinoma in Man.
Ann. Int. Med. 4 (1931) 681-696
- 60 - BARGEN, J. A., L. A. GIFFIN: Fam. I
Familial Trends in Human Cancer.
J. Hered. 32 (1971) 7-10
- 61 - siehe 60 Fam. III
- 62 - BROCA, P.:
Traité des tumeurs.
Tome I: Des tumeurs en général
Bechet et Labe, Paris, Anselin 1866

- 63 - CHENG, W.-S., J. J. MULVIHILL, M. H. GREENE, et al.: D 323
Sister Chromatid Exchanges and
Chromosomes in Chronic Myelogenous
Leukemia and Cancer Families.
Int. J. Cancer 23 (1979) 8-13
- 64 - COCCHI, U., P. STÜCKELBERGER:
Sippentafel mit gehäuftem Krebsvorkommen.
Oncologica 1 (1948) 143-152
- 65 - ESCOBAR, V., D. BIXLER:
Familial Reticulum Cell Sarcoma.
Birth Defects: Original Article Series XII
(1976) 151-158
- 66 - FRAUMENI, J. F.: Fig. 1
Clinical Patterns of Familial Cancer.
S. 223-233
In.: MULVIHILL, J. J., R. W. MILLER, J.
F. FRAUMENI:
Genetics of Human Cancer.
Raven Press, New York 1977
- 67 - HEATH, C. W., W. C. MOLONEY:
Familial Leukemia-
Five Cases of Acute Leukemia in Three
Generations.
N. Engl. J. Med. 272 (1965) 882-887
- 68 - JACOBSEN, O.: Pedigree
Heredity in Breast Cancer - 5
A Genetic and Clinical Study of 200
Proband's.
H. K. Lewis, London 1946
- 69 - siehe 68 P. 9

70 - siehe 68	P. 11
71 - siehe 68	P. 12
72 - siehe 68	P. 35
73 - siehe 68	P. 36
74 - siehe 68	P. 93
75 - siehe 68	P. 94
76 - siehe 68	P. 105
77 - siehe 68	P. 106
78 - LEDOUX-LEBARD, M.: Rapport sur la question de l'hérédité du cancer. Revue de med. XXVIII, suppl. (1908) 92-112	
79 - LENTZ, O.: Krebs und Vererbung - Eine Stammbaumforschung. Arb. aus d. Staatl. Inst. f. exp. Therapie, Heft 45 (1947)	Stammbaum 18
80 - siehe 79	Stb. 19
81 - siehe 79	Stb. 20
82 - siehe 79	Stb. 21
83 - siehe 79	Stb. 24
84 - siehe 79	Stb. 27

- 85 - siehe 79 Stb. 28
- 86 - siehe 79 Stb. 29
- 87 - siehe 79 Stb. 31
- 88 - siehe 79 Stb. 77
- 89 - siehe 79 Stb. 78
- 90 - siehe 79 Stb. 96
- 91 - siehe 79 Stb. 97
- 92 - LI, F. P., M. A. TUCKER, J. F.
FRAUMENI: Fam. 2
Childhood Cancer in Sibs.
J. Ped. 88 (1976) 419-423
- 93 - siehe 92 Fam. 3
- 94 - siehe 92 Fam. 7
- 95 - siehe 34 Fig. 2
- 96 - LYNCH, H. T.:
Early Age of Onset in Familial Breast
Cancer
Genetic and Cancer Control Implications.
Arch. Surg. 111 (1976) 126-131
- 97 - LYNCH, H. T., V. A. SAIDIVAR, H. A.
GUIRGIS, et al.:
Familial Hodgkin's Disease and
Associated Cancer -
A Clinical - Pathologic Study.
Cancer 38 (1976) 2033-2041

- 98 - LYNCH, P. M., H. T. LYNCH:
Medical - Legal Aspects of Familial
Cancer.
J. Legal Med. 4 (1976) 10-16
- 99 - LYNCH, P. M., H. T. LYNCH:
Genetic Counseling of High-Cancer-Risk
Patients:
Jurisprudential Considerations.
Sem. Onc. 5 (1978) 107-121
- 100 - LYNCH, H. T., M. P. WALZAK, R. FRIED,
et al.: Fam.A
Familial Factors in Bladder Carcinoma.
J. Urol. 122 (1979) 458-461
- 101 - MERSHEIMER, W. L., J. F. DURST: Fam. 1
Familial Cancer Suspectibility.
Rev. Surg. 28 (1971) 316-321
- 102 - siehe 101 Fam. 3
- 103 - MILLER, M. S., M. E. CONSTANZA, F. P.
LI et al.:
Familial Colon Cancer.
Cancer 37 (1976) 946-948
- 104 - OLIVER C. P.: J. 411
Studies on Human Cancer Families.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71 (1958) 1198-
1211
- 105 - siehe 104 J 42

- 106 - SCHIMKE, R. N.: Fig.1-3
Genetics and Cancer in Man.
Churchill Livingstone
Edinburgh, London and New York 1978
- 107 - SMITH, W. G.: Fam. G
The Cancer Family Syndrome and
Familial Clustering of Solitary
Colorectal Carcinoma:
Surgical and Theoretical Considerations.
Dis. Col. Rect. 19 (1976) 126-132
- 108 - siehe 107 Fam. T
- 109 - VIDEBAEK, A.: Pedigree
Heredity in Human Leukemia and its 1
Relation to Cancer.
H. K. Lewis, London 1947
- 110 - siehe 109 P. 25
- 111 - siehe 109 P. 30
- 112 - siehe 109 P. 45
- 113 - siehe 109 P. 61
- 114 - siehe 109 P. 89
- 115 - siehe 109
- 116 - siehe 109 P. 96
- 117 - siehe 109 P.100
- 118 - siehe 109 P.119

- 119 - siehe 109 P.133
- 120 - WARTHIN, A. S.: Fam. S
Heredity with Reference to Carcinoma.
Arch. Int. Med. 12 (1913) 546-555
- 121 - WARTHIN, A. S.: Fig. 9
Heredity of Carcinoma in Man.
Ann. Int. Med. 4 (1931) 681-696
- 122 - WOOLF, C.W.: Fig. 2
Investigations on Genetic Aspects of
Carcinoma of the Stomach and Breast.
Univ. of Calif. Publ. in Publ.
Health 2 (1955) 265-267
Univ. of California Press
Berkeley and Los Angeles 1955
- 123 - WOOLF, C. W., E. A. ISAACSON: Fig. 2
An Analysis of 5 "Stomach Cancer
Families" in the State of Utah.
Cancer 14 (1961) 1005-1016
- 124 - siehe 123 Fig. 4

Herrn Professor Dr. med. H.-D. Rott danke
ich für die Überlassung des Themas und für
die Unterstützung bei der Durchführung dieser
Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 04.07.1957 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Karl Weber und seiner Ehefrau Liselotte Weber, geb.Buchka, in Bayreuth geboren.

Hier besuchte ich von 1963 bis 1967 die Volksschule, anschließend das Richard-Wagner-Gymnasium, an dem ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1976 begann ich in Erlangen das Studium der Humanmedizin. Im August 1978 bestand ich dort das Physikum, im darauffolgenden Jahr den ersten, 1981 den zweiten und 1982 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung. Die ärztliche Approbation erhielt ich am 26.11.1982

